

## 特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

山本 秀策

殿

あて名

〒 540-6015  
大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号  
クリスタルタワー15階 山本秀策特許事務所

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)  
〔PCT規則71.1〕発送日  
(日.月.年)

25.11.03

重要な通知

出願人又は代理人  
の書類記号

SO049PCT

国際出願番号

PCT/JPO3/05024

国際出願日

(日.月.年) 18.04.03

優先日

(日.月.年) 23.04.02

出願人（氏名又は名称）

塩野義製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

## 4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式PCT/IPEA/416（1992年7月）

（添付用紙の注意書きを参照）

EV270263891US

## 注 意

### 1. 文献の写しの請求について

国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することもできますが、独立行政法人工業所有権総合情報館（特許庁庁舎2階）で公報類の閲覧・複写および公報以外の文献複写等の取り扱いをしています。

#### 〔担当及び照会先〕

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目4番3号（特許庁庁舎2階）  
独立行政法人工業所有権総合情報館

【公報類】 閲覧部 TEL 03-3581-1101 内線3811~2

【公報以外】 資料部 TEL 03-3581-1101 内線3831~3

また、（財）日本特許情報機構でも取り扱いをしています。

これらの引用文献の複写を請求する場合は下記の点に注意してください。

#### 〔申込方法〕

（1）特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

（2）公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

#### 〔申込み及び照会先〕

〒135-0016 東京都江東区東陽4-1-7 佐藤ビル

財団法人 日本特許情報機構 情報処理部業務課

TEL 03-3508-2313

注）特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

### 2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

PCT


国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 SO049PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/05024	国際出願日 (日.月.年) 18.04.03	優先日 (日.月.年) 23.04.02
国際特許分類(IPC) Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。  
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 1 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.08.03	国際予備審査報告を作成した日 13.11.03	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 安藤 倫世	4P 9837 
電話番号 03-3581-1101		内線 3492

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

EV270263891US

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-213 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-26 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 27-30 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 21-23及び27-30

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 21-23 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 21-23 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iV)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 21-23及び27-30 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

## 新規性(N)

請求の範囲 4

有

請求の範囲 1-3, 5-20, 24-26

無

## 進歩性(I S)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-20, 24-26

無

## 産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-20, 24-26

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: ELWORTHY, T. R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.17, pp.2674-2687

文献2: TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LI X. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol.16, No.11, pp.2195-2199

文献3: US 4081545 A(BEECHAM GROUP LTD.)1978.03.28

文献4: US 4166817 A(BEECHAM GROUP LTD.)1979.09.04

文献5: US 2002/132826 A(LEVIN J. I.)2002.09.19

文献6: US 2001/46989 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.11.29

文献7: US 2001/25047 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.09.27

文献8: WO 99/18076 A1(AMERICAN CYANAMID COMPANY)1999.04.15

文献9: WO 01/90101 A1(AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.)2001.11.29

文献10: WO 02/28820 A1(MERCK PATENT G.M.B.H.)2002.04.11

文献11: WO 02/024613 A2(PFIZER PRODUCTS, INC.)2002.03.28

文献12: WO 99/10313 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)1999.03.04

文献13: US 6229011 B1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)2001.05.08

文献14: BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol" Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.11, pp.1855-1868

文献15: WO 99/59526 A2(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)1999.11.25

文献16: US 5888941 A(J. URIACH & CIA.S.A.)1999.03.30

文献17: US 5478838 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1995.12.26

文献18: US 4918074 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1990.04.17

文献19: US 4992442 A(POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.)1991.02.12

文献20: JP 07-267960 A(日本レダリー株式会社)1995.10.17

文献21: NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.2, pp.296-299

## Ⅶ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1-26 に係る発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン系を有する化合物が、文献 (JP 2001-302666 A (日産化学工業株式会社) 2001. 10. 31) 等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは實際上不可能である。

また、請求の範囲 1-26 に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、NAD (P) H オキシダーゼ阻害活性についてのみである。

したがって、請求の範囲 1-26 及び明細書は、有意義な国際予備審査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

文献2.2: MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia" Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol.38, No.5, pp.1119-1129

文献2.3: Chem. Abstr., Vol. 54, No. 1-3, 1960, pp. 2332-2334, 抄録番号第54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, 1957, pp. 597-614

文献2.4: Chem. Abstr., Vol. 52, No. 3-4, 1958, pp. 2021, 抄録番号第52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 86, 1956, pp. 631-645

文献2.5: JP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31

[1] 請求の範囲1-3, 6, 7, 14に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献1により新規性及び進歩性を有しない。

文献1の第2677頁Scheme6には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1-3, 6, 7に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[2] 請求の範囲1-3, 6-8, 13-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献2により新規性及び進歩性を有しない。

文献2の第2197頁Chart2には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1-3, 6-8, 13に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

文献2には、NAD (P) Hオキシダーゼの阻害作用についての記載はないが、炎症等の疾患に用いるものであり、本願発明の医薬は、これと、医薬用途として区別することができない。

[3] 請求の範囲1-3, 7, 14に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献3により新規性及び進歩性を有しない。

文献3の第25欄には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1-3, 7に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[4] 請求の範囲1-3, 6, 7, 14に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献4により新規性及び進歩性を有しない。

文献4の第23欄Table2には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1-3, 6, 7に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[5] 請求の範囲1-3, 6, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献5, 6, 7, 8, により新規性及び進歩性を有しない。

文献5の第15頁SchemeXI、文献6の第14頁SchemeXIには、文献7の第15頁、文献8の第26頁には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1-3, 6に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[6] 請求の範囲1, 2, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献9により新規性及び進歩性を有しない。

文献9の第228頁には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1, 2に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[7] 請求の範囲1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献10により新規性及び進歩性を有しない。

文献10の第96頁には、糖尿病等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1, 2, 5, 9-12に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

[8] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 11 の第 69 頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[9] 請求の範囲 1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 12, 13 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 12 の第 161 頁、文献 13 の第 133 欄には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1-3, 6-8, 13 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[10] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 14 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 14 の第 1859 頁 Table 3 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[11] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 15 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 15 の第 10 頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[12] 請求の範囲 1, 2, 8, 13, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 16 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 16 の第 54 欄には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2, 8, 13 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[13] 請求の範囲 1, 2, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 17 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 17 の第 31 欄には、脳梗塞等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[14] 請求の範囲 1, 2, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 18 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 18 の第 462-464 欄には、動脈硬化症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[15] 請求の範囲 1, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 19 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 19 の Table 1 には、高血圧症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[16] 請求の範囲 1, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 20 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 20 の第 1 欄には、動脈硬化症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[17] 請求の範囲 1, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 21 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 21 の第 297 頁 Table 1 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

[18] 請求の範囲1, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献22により新規性及び進歩性を有しない。

文献22の第1119頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[19] 請求の範囲1, 2に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献23, 24により新規性及び進歩性を有しない。

文献23の第2333f欄、文献24の第2022b欄には、請求の範囲1, 2に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[20] 請求の範囲1に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献25により新規性及び進歩性を有しない。

文献25の第1表-第3表には、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[21] 請求の範囲1-20, 24-26に記載された発明は、上記文献1-25により進歩性を有しない。

上記[1]-[20]参照。

種々のピラゾロ [1,5-a] ピリミジン骨格を有する化合物について、記載された化合物において置換基を適宜採用してみると、医薬用途を想到することは当業者が容易に行い得ることである。

以下、特に、請求項4に係る化合物について検討する。

文献23の第2333f欄、文献24の第2022b欄に記載された化合物は、5位に置換カルバモイル基を有するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンにおいて、7位がメチル基であるのに対し、請求の範囲4に記載された化合物は、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン7位が、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、置換されていてもよいアミノである点で相違している。

一方、文献2及び5-8には、置換カルバモイル基を有するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン化合物であって、7位に置換アミノ基等を有するものについて、炎症等の治療に有用であることが記載されているから、文献23及び24に記載された、同じく置換カルバモイル基を有するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン化合物に抗炎症等の医薬用途を想到し、7位置換基として置換アミノ基等を採用してみるとは、当業者が容易に行い得ることである。

そして、出願人が答弁書において主張する、5位に置換カルバモイル基を有するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンの、6位に置換カルバモイル基を有するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンに対する効果の優位性は、出願当初から開示されたものでないから、これを採用することができない。

21に記載の方法。

23. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項21に記載の方法。

5

24. NAD(P)Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項1～20のいずれかに記載の化合物の使用。

10

25. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項24に記載の使用。

26. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項24に記載の使用。

15

27. (追加)  $R_{1a}$ が置換されていてもよいカルバモイルである、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20

28. (追加)  $R_{1a}$ が置換されていてもよいカルバモイル、 $R_{2a}$ が水素である、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

29. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、医薬。

25

30. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

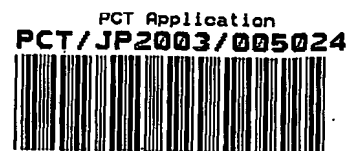
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



Applicant's or agent's file reference SO049PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/05024	International filing date (day/month/year) 18 April 2003 (18.04.03)	Priority date (day/month/year) 23 April 2002 (23.04.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 487/04, A61K 31/519, 31/5377, A61P 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.  <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 August 2003 (11.08.03)	Date of completion of this report 13 November 2003 (13.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-213, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-26, as originally filed  
 pages 27-30, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP03/05024

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 21-23, 27-30

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21-23  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claims 21 and 23 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 21-23, 27-30.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claim	4	YES
	Claims	1-3, 5-20, 24-26	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20, 24-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20, 24-26	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

- Document 1: ELWORTHY, T. R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 17, pages 2674-2687
- Document 2: TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2, 3-dihydro-1H-pyrazolo [5, 1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol. 16, No. 11, pages 2195-2199
- Document 3: US, 4081545, A (Beecham Group Ltd.), 28 March, 1978
- Document 4: US, 4166817, A (Beecham Group Ltd.), 04 September, 1979
- Document 5: US, 2002/132826, A (Levin J. I.), 19 September, 2002
- Document 6: US, 2001/46989, A (American Cyanamid Company), 29 November, 2001
- Document 7: US, 2001/25047, A (American Cyanamid Company), 27 September, 2001
- Document 8: WO, 99/18076, A1 (American Cyanamid Company), 15 April, 1999
- Document 9: WO, 01/90101, A1 (Aventis Pharmaceuticals Products Inc.), 29 November, 2001
- Document 10: WO, 02/28820, A1 (Merck Patent G.M.B.H.), 11 April, 2002
- Document 11: WO, 02/024613, A2 (Pfizer Products, Inc.), 28 March, 2002
- Document 12: WO, 99/10313 A1 (F. Hoffmann-La Roche A.-G.), 04 March, 1999
- Document 13: US, 6229011, B1 (F. Hoffmann-La Roche A.-G.), 08 May, 2001
- Document 14: BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, pages 1855-1868
- Document 15: WO, 99/59526, A2 (Smithkline Beecham Corporation), 25 November, 1999
- Document 16: US, 5888941, A (J. URIACH & CIA. S.A.), 30 March, 1999
- Document 17: US, 5478838, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 26 December, 1995
- Document 18: US, 4918074, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 April, 1990
- Document 19: US, 4992442, A (Pola Chemical Industries, Inc.), 12 February, 1991
- Document 20: JP, 07-267960, A (Lederle (Japan), Ltd.), 17 October, 1995
- Document 21: Novinson, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo [1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 2, pages 296-299

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 21-23, 27-30

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 21-23  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claims 21 and 23 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 21-23, 27-30

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claim	4	YES
	Claims	1-3, 5-20, 24-26	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20, 24-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20, 24-26	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

- Document 1: ELWORTHY, T. R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 17, pages 2674-2687
- Document 2: TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2, 3-dihydro-1H-pyrazolo [5, 1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol. 16, No. 11, pages 2195-2199
- Document 3: US, 4081545, A (Beecham Group Ltd.), 28 March, 1978
- Document 4: US, 4166817, A (Beecham Group Ltd.), 04 September, 1979
- Document 5: US, 2002/132826, A (Levin J. I.), 19 September, 2002
- Document 6: US, 2001/46989, A (American Cyanamid Company), 29 November, 2001
- Document 7: US, 2001/25047, A (American Cyanamid Company), 27 September, 2001
- Document 8: WO, 99/18076, A1 (American Cyanamid Company), 15 April, 1999
- Document 9: WO, 01/90101, A1 (Aventis Pharmaceuticals Products Inc.), 29 November, 2001
- Document 10: WO, 02/28820, A1 (Merck Patent G.M.B.H.), 11 April, 2002
- Document 11: WO, 02/024613, A2 (Pfizer Products, Inc.), 28 March, 2002
- Document 12: WO, 99/10313 A1 (F. Hoffmann-La Roche A.-G.), 04 March, 1999
- Document 13: US, 6229011, B1 (F. Hoffmann-La Roche A.-G.), 08 May, 2001
- Document 14: BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, pages 1855-1868
- Document 15: WO, 99/59526, A2 (Smithkline Beecham Corporation), 25 November, 1999
- Document 16: US, 5888941, A (J. URIACH & CIA. S.A.), 30 March, 1999
- Document 17: US, 5478838, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 26 December, 1995
- Document 18: US, 4918074, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 April, 1990
- Document 19: US, 4992442, A (Pola Chemical Industries, Inc.), 12 February, 1991
- Document 20: JP, 07-267960, A (Lederle (Japan), Ltd.), 17 October, 1995
- Document 21: Novinson, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo [1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 2, pages 296-299

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The inventions relating to claims 1-26 are inventions for the compound represented by General Formula (I) or drugs, etc. having the same as an active ingredient, and because a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine as a base skeleton in the same compound is publicly known, as can be seen in such documents as the document JP, 2001-302666, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), a common novel basic skeleton is not found to be present in the chemical structures of the compound of the inventions of this application. As a result, a single invention cannot be identified clearly from the claims describing such compounds.

Meanwhile, a prior art document search was conducted in light of the descriptions of the specification of this application and as part of the search, many compounds equivalent to the compound of the inventions of this application have already been found; moreover, the claims contain descriptions that make it unclear what compounds having which structure (i.e. such as "substitutable compounds" and "prodrugs") are included; it is in practical terms impossible to examine and present all the documents that describe these compounds.

Furthermore, the inventions relating to claims 14-26 are inventions for use as a drug, etc.; however, the inventions supported in the sense of PCT section 6 and disclosed in the sense of PCT section 5 are limited to the ones that are for NAD (P) H oxidase inhibitor activity.

Therefore, claims 1-26 and the specification do not appear to satisfy the prescribed requirements for conducting a meaningful international preliminary examination.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

## Continuation of Box V:

Document 22: Mustazza, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia", Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol. 38, No. 5, pages 1119-1129

Document 23: Chem. Abstr., Vol. 54, Nos. 1-3, 1960, pages 2332-2334, abstract No. 54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, 1957 pages 597-614

Document 24: Chem. Abstr., Vol. 52, Nos. 3-4, 1958, pages 2021, abstract No. 52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives", III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 86, 1956, pages 631-645

Document 25: JP, 2001-302666, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 2001

[1] The inventions described in claims 1-3, 6, 7 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 1 cited in the ISR.

Document 1 (page 2677, scheme 6) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3, 6 and 7.

[2] The inventions described in claims 1-3, 6-8, 13-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 2 cited in the ISR.

Document 2 (page 2197, chart 2) describes, as a compound useful for the treatment of inflammation, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3, 6-8 and 13.

Document 2 does not describe the inhibitor action of a NAD (P) H oxidase which is used for diseases such as inflammation; however, the inventive drug of this application cannot be distinguished from the compound of document 2 as a drug.

[3] The inventions described in claims 1-3, 7 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 3 cited in the ISR.

Document 3 (column 25) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3 and 7.

[4] The inventions described in claims 1-3, 6, 7 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 4 cited in the ISR.

Document 4 (column 23, table 2) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3, 6 and 7.

[5] The inventions described in claims 1-3, 6, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on documents 5, 6, 7 and 8 cited in the ISR.

Document 5 (page 15, scheme XI), document 6 (page 14, scheme XI), document 7 (page 15) and document 8 (page 26) describe, as a compound useful for the treatment of inflammation, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3 and 6.

[6] The inventions described in claims 1, 2, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 9 cited in the ISR.

Document 9 (page 228) describes, as a compound useful for the treatment of inflammation, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[7] The inventions described in claims 1, 2, 5, 9-12, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 10 cited in the ISR.

Document 10 (page 96) describes, as a compound useful for the treatment of diabetes, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1, 2, 5 and 9-12.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP03/05024

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

[8] The inventions described in claims 1, 2 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 11 cited in the ISR.

Document 11 (page 69) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[9] The inventions described in claims 1, 2, 5, 9-12, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on documents 12 and 13 cited in the ISR.

Document 12 (page 161) and document 13 (column 133) describe, as a compound useful for the treatment of inflammation, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1-3, 6-8 and 13.

[10] The inventions described in claims 1, 2 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 14 cited in the ISR.

Document 14 (page 1859, table 3) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[11] The inventions described in claims 1, 2 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 15 cited in the ISR.

Document 15 (page 10) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[12] The inventions described in claims 1, 2, 8, 13 and 14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 16 cited in the ISR.

Document 16 (column 54) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1, 2, 8 and 13.

[13] The inventions described in claims 1, 2, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 17 cited in the ISR.

Document 17 (column 31) describes, as a compound useful for the treatment of cerebral infarction, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[14] The inventions described in claims 1, 2, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 18 cited in the ISR.

Document 18 (columns 462-464) describes, as a compound useful for the treatment of arteriosclerosis, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[15] The inventions described in claims 1, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 19 cited in the ISR.

Document 19 (table 1) describes, as a compound useful for the treatment of hypertension, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claim 1.

[16] The inventions described in claims 1, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 20 cited in the ISR.

Document 20 (column 1) describes, as a compound useful for the treatment of arteriosclerosis, etc., a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claim 1.

[17] The inventions described in claims 1, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 21 cited in the ISR.

Document 21 (page 297, table 1) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claim 1.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

[18] The inventions described in claims 1, 14-20 and 24-26 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 22 cited in the ISR.

Document 22 (page 1119) describes, as a compound that can be used as a drug, a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claim 1.

[19] The inventions described in claims 1 and 2 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on documents 23 and 24 cited in the ISR.

Document 23 (column 2333f) and document 24 (column 2022b) describe a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claims 1 and 2.

[20] The invention described in claim 1 does not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 25 cited in the ISR.

Document 25 (tables 1-3) describes a compound having a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine equivalent to the subject matter of claim 1.

[21] The inventions described in claims 1-20 and 24-26 do not appear to involve an inventive step based on documents 1-25 cited in the ISR.

See [1]-[20] above.

In compounds having various pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine skeletons, appropriately trying to use substituents in the compounds described and conceiving of use of the same as a drug could be easily achieved by a party skilled in the art.

We will now consider the compounds relating to claim 4 in particular.

The compounds described in document 23 (column 2333f) and document 24 (column 2022b) are pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine having a substituted carbamoyl group at the 5 position, with a methyl group at the 7 position; the compound described in claim 4 differs from this in that it has hydrogen, hydroxy, lower alkoxy, halogen or substitutable amino at the 7 position in the pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine having a substituted carbamoyl group at the 5 position.

Meanwhile, documents 2 and 5-8 describe a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine compound having a substituted carbamoyl group, with a substituted amino group, etc., at the 7 position, as a compound useful for the treatment of inflammation, etc.; thus it would be easy for a party skilled in the art to conceive of using a pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine compound also having a substituted carbamoyl group as described in documents 23 and 24 as a drug for anti-inflammation, etc., and to try using a substituted amino group, etc. as a substituent at the 7 position.

Furthermore, the advantages of the effects of the pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine having the substituted carbamoyl group at the 5 position over the pyrazoro[1,5-a]-pyrimidine having the substituted carbamoyl group at the 6 position as asserted by the applicant in the written reply was not disclosed at time of initial application; thus this cannot be adopted.